

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Fludara 10 mg tablett, filmdrasjert

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg fludarabinfosfat.

Hjelpestoffer: Laktosemonohydrat 74,75 mg
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter, filmdrasjerte.
Lakserosa, kapselformede tabletter merket med "LN" i et likesidet heksagon på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av kronisk lymfatisk B-celle leukemi (KLL) hos voksne pasienter med tilstrekkelig benmargreserve.

Førstelinjebehandling med Fludara oralt bør kun initieres hos voksne pasienter med framskreden sykdom, Raistadium III/IV (Binetstadium C), eller Raistadium I/II (Binetstadium A/B) hvor pasienten har sykdomsrelaterte symptomer eller tegn på progressiv sykdom.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose er 40 mg fludarabinfosfat/m² kroppsoverflate gitt oralt daglig i fem påfølgende dager hver 28. dag. Denne dosen tilsvarer 1,6 ganger anbefalt intravenøs dose av fludarabinfosfat (25 mg/m² kroppsoverflate per dag).

Tabellen nedenfor gir retningslinjer for bestemmelse av antall tabletter Fludara som bør administreres.

Kroppsoverflate [m ²]	Kalkulert total daglig dose basert på kroppsoverflate (rundet opp eller ned til hele tall) [mg/dag]	Antall tabletter per dag (total daglig dose)
0,75 – 0,88	30 – 35	3 (30 mg)
0,89 – 1,13	36 – 45	4 (40 mg)
1,14 – 1,38	46 – 55	5 (50 mg)
1,39 – 1,63	56 – 65	6 (60 mg)
1,64 – 1,88	66 – 75	7 (70 mg)
1,89 – 2,13	76 – 85	8 (80 mg)
2,14 – 2,38	86 – 95	9 (90 mg)
2,39 – 2,50	96 – 100	10 (100 mg)

Varigheten av behandlingen avhenger av behandlingsresultatet og av toleransen for legemidlet. Fludara bør administreres til best mulig respons oppnås (fullstendig eller delvis remisjon, vanligvis ved seks sykluser). Deretter bør legemidlet seponeres.

Dosejustering i første behandlingssyklus (behandlingsstart med Fludara) anbefales ikke (bortsett fra hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, se "Pasienter med nedsatt nyrefunksjon").

Pasienter som får behandling med Fludara bør monitoreres nøye med hensyn på respons og toksisitet.

Individuell dosering bør tilpasses nøyaktig i forhold til observert hematologisk toksisitet.

Dersom celletallene ved starten av påfølgende sykluser er for lave til at anbefalt dose kan gis og behandlingsassosiert myelosuppresjon er bekreftet, bør den planlagte behandlingssyklusen utsettes til granulocytallet er over $1,0 \times 10^9$ per liter og blodplatetallet er over 100×10^9 per liter. Behandlingen skal utsettes i maksimalt to uker. Dersom granulocyt- og blodplatetallene ikke har steget etter to ukers utsettelse, bør dosen reduseres i henhold til de foreslåtte dosejusteringene i tabellen nedenfor.

Granulocytter og/eller [$10^9/l$]	blodplater	Fludarabinfosfatdose
0,5 – 1,0	50 - 100	30 mg/m ² /dag
< 0,5	< 50	20 mg/m ² /dag

Dosen bør ikke reduseres dersom trombocytopenien er sykdomsrelatert.

Dersom en pasient ikke responderer på behandling etter to sykluser og viser ingen eller liten hematologisk toksisitet, kan forsiktig doseøkning i påfølgende sykluser vurderes.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Dosene skal justeres for pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Hvis kreatininclearance er mellom 30 og 70 ml/min, skal dosen reduseres med opptil 50 %, og nøye hematologisk overvåking bør utføres for å vurdere toksisiteten (se pkt. 4.4).

Behandling med Fludara oralt er kontraindisert dersom kreatininclearance er < 30 ml/min (se pkt. 4.3).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Det foreligger ingen tilgjengelige data vedrørende bruk av Fludara hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Hos denne gruppen skal Fludara brukes med forsiktighet.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Fludara hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Derfor anbefales ikke bruk av Fludara til barn.

Eldre

Data for bruk av Fludara hos eldre (> 75 år) er begrenset, forsiktighet skal utvises ved administrasjon av Fludara i denne pasientgruppen.

Hos pasienter over 65 år, bør kreatininclearance måles (se "Pasienter med nedsatt nyrefunksjon" og pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

Fludara bør forskrives av kvalifisert lege med erfaring i bruk av cytostatikabehandling.

Fludara kan tas på tom mage eller sammen med mat. Tablettene må svelges hele med vann. De skal ikke tygges, deles eller knuses.

Forholdsregler for håndtering av legemidlet

For instruksjoner om håndtering av legemidlet, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

- Nedsatt nyrefunksjon med kreatininclearance < 30 ml/min.
- Ukompensert hematolytisk anemi.
- Amming.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Myelosuppresjon

Alvorlig benmargssuppresjon, særlig anemi, trombocytopeni og neutropeni, er rapportert hos pasienter som er behandlet med Fludara. I en fase I intravenøs studie hos voksne pasienter med solid tumor var mediantiden til nadir 13 dager (område 3 - 25 dager) for granulocytter og 16 dager (område 2 – 32 dager) for blodplater. De fleste pasientene hadde nedsatt hematologisk funksjon ved baseline, enten som følge av sykdom, eller som følge av tidligere myelosuppressiv behandling.

Kumulativ myelosuppresjon kan forekomme. Selv om kjemoterapiindusert myelosuppresjon ofte er reversibel, krever administrering av fludarabinfosfat nøye hematologisk monitorering.

Fludarabinfosfat er et potent antineoplastisk middel med fare for potensielt betydelige toksiske bivirkninger. Pasienter som får behandling bør observeres nøye for tegn på hematologisk og ikke-hematologisk toksisitet. Regelmessige vurderinger av perifere blodtellingar anbefales for å oppdage utvikling av anemi, nøydropeni og trombocytopeni.

Det er rapportert flere tilfeller av trelinjet benmargshypoplasi eller aplasi som fører til pancytopeni, noen ganger med døden som følge, hos voksne pasienter. Varigheten av klinisk signifikant cytopeni i de rapporterte tilfellene varierte fra ca. 2 måneder til ca. 1 år. Disse episodene har oppstått både hos tidligere behandlede og ubehandlede pasienter.

Som med andre cytotoxiske midler bør det utvises varsomhet med fludarabinfosfat når det vurderes å ta ytterligere hematopoietiske stamcelleprøver.

Autoimmune sykdommer

Uavhengig av tidligere autoimmune sykdommer eller Coombsteststatus er livstruende og noen ganger dødelige autoimmune hendelser (se pkt. 4.8) rapportert å ha oppstått under eller etter behandling med Fludara. De fleste av pasientene som fikk hemolytisk anemi utviklet tilbakefall i den hemolytiske prosessen etter reintroduksjon av Fludara.

Pasienter som behandles med Fludara skal monitoreres nøye for tegn til hemolyse.

Avslutning av behandlingen med Fludara er anbefalt ved hemolyse. Blodoverføring (bestrålt, se nedenfor) og adrenokortikoide legemidler er de vanligste behandlingstiltakene mot autoimmun hemolytisk anemi.

Nevrotoksisitet

Det er ikke kjent hvilken påvirkning kronisk administrering av Fludara har på sentralnervesystemet. Pasienter har imidlertid tolerert anbefalt intravenøs dose, i noen studier over relativt lange behandlingsperioder (i opptil 26 behandlingssykluser).

Pasientene bør observeres nøye for tegn på nevrologisk påvirkning.

Ved høye doser i dosestudier hos pasienter med akutt leukemi, ble intravenøs Fludara forbundet med alvorlige nevrologiske påvirkninger, inkludert blindhet, koma og død. Symptomene oppstod fra 21 til 60 dager etter siste dose. Denne alvorlige toksisiteten i sentralnervesystemet forekom hos 36 % av pasientene som ble behandlet intravenøst med doser omtrent fire ganger høyere (96 mg/m²/dag i 5-7 dager) enn anbefalt dose. Hos pasienter som ble behandlet med doser i området rundt anbefalt dose ved KLL, inntraff alvorlig toksisitet i sentralnervesystemet sjelden (koma, krampeanfallet og agitasjon) eller mindre vanlig (forvirring) (se pkt. 4.8.).

Etter markedsføring har det blitt rapportert om nevrotoksisitet som har oppstått tidligere eller senere enn i de kliniske studiene.

Administrering av Fludara kan være forbundet med leukoencefalopati (LE), akutt toksisk leukoencefalopati (ATL), eller reversibelt posterior leukoencefalopati-syndrom (RPLS, også kalt posterior reversibelt leukoencefalopatisyndrom (PRES)). Disse kan oppstå:

- ved anbefalt dose
 - hvis Fludara gis etter eller i kombinasjon med legemidler som er forbundet med LE, ATL eller RPLS,
 - eller hvis Fludara gis til pasienter med andre risikofaktorer, som strålebehandling av kranium eller helkropp, hematopoietisk celletransplantasjon, transplantat-mot-vert sykdom, nedsatt nyrefunksjon eller hepatisk encefalopati.
- ved doser som er høyere enn anbefalt

Symptomer på LE, ATL eller RPLS kan inkludere hodepine, kvalme og oppkast, krampeanfall, synsforstyrrelser som synstap, endret sanseopplevelse og fokale nevrologiske utfall. Andre påvirkninger kan inkludere optisk nevritt, og papillitt, forvirring, somnolens, agitasjon, paraparese/kvadriparese, muskelkramper og inkontinens. LE/ATL/RPLS kan være irreversibelt, livstruende eller dødelig.

Ved mistanke om LE, ATL eller RPLS, skal behandling med fludarabin avsluttes. Pasienter skal monitoreres og hjernen bør skannes, helst ved bruk av MR. Dersom diagnosen bekreftes, skal fludarabin seponeres permanent.

Tumorlysesyndrom

Tumorlysesyndrom er rapportert hos pasienter med KLL med store tumorbelastninger. Ettersom Fludara kan indusere en respons allerede i første uke av behandlingen, må det tas forholdsregler for pasienter med risiko for å utvikle denne komplikasjonen, og innlegging på sykehus kan være anbefalt for disse pasientene under første behandlingssyklus.

Transfusjonsassosiert transplantat-mot-vert-sykdom

Transfusjonsassosierte transplantat-mot-vert reaksjoner (de transfuserte immunokompetente lymfocytene reagerer på verten) er observert etter overføring av ikke-strålebehandlet blod til pasienter behandlet med Fludara. Dødsfall som følge av denne lidelsen er rapportert med høy frekvens. Derfor bør pasienter som må få blodoverføringer, og som gjennomgår eller har gjennomgått behandling med Fludara, kun få strålebehandlet blod for å redusere risikoen for transfusjonsassosiert transplantat-mot-vert-sykdom til et minimum.

Hudkreft

Forverring eller oppblussing av eksisterende hudkreftlesjoner, samt debut av hudkreft har blitt rapportert hos noen pasienter under eller etter Fludara-behandling.

Svekket allmenntilstand

Hos pasienter med svekket allmenntilstand må Fludara administreres med forsiktighet og etter nøye vurdering av nytte/risiko. Dette gjelder særlig for pasienter med alvorlig nedsatt benmargsfunksjon (trombocytopeni, anemi og/eller granulocytopeni), immunsvikt eller med en sykehistorie med opportunistisk infeksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Total clearance av hovedmetabolitten i plasma, 2-F-ara-A, viser korrelasjon med kreatininclearance, noe som indikerer hvor viktig utskilling via nyrene er for eliminering av substansen. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon viste en økt total kroppseksponering (AUC av 2F-ara-A). Det er begrensede kliniske data tilgjengelig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 70 ml/min).

Fludara må administreres med forsiktighet hos pasienter med nyresvikt. Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance mellom 30 og 70 ml/min), bør dosen reduseres med inntil 50 % og pasienten skal monitoreres nøye (se pkt. 4.2). Behandling med Fludara er kontraindisert dersom kreatininclearance er < 30 ml/min (se pkt. 4.3).

Eldre

Da det bare foreligger begrensede data for bruk av Fludara hos eldre (> 75 år), bør det utvises forsiktighet ved administrasjon av Fludara til disse pasientene.

Hos pasienter som er 65 år eller eldre, skal kreatininclearance måles før start av behandling, se "Nedsatt nyrefunksjon" og pkt. 4.2.

Graviditet

Fludarabinfosfat er vist å være gentoksisk. Fludarabinfosfat er også vist å være både embryotoksisk og føtotoksisk hos kaniner og rotter (se pkt. 5.3). Fludara kan forårsake fosterskade når det administreres til gravide kvinner. Fludara skal derfor ikke brukes under graviditet med mindre den potensielle fordelene for moren oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Fertile kvinner skal rådes til å unngå å bli gravide under behandling med Fludara, og rådes til å informere behandlende lege umiddelbart hvis dette skulle inntreffe (se pkt. 4.6 og 5.3).

Prevensjon hos menn og kvinner

På grunn av den gentoksiske risikoen ved fludarabinfosfat, må fertile kvinner benytte sikker prevensjon under behandlingen og i minst 6 måneder etter avsluttet behandling. Mannlige pasienter må benytte sikker prevensjon og frarådes å gjøre en kvinne gravid mens de får Fludara, og i minst 3 måneder etter avsluttet behandling (se pkt. 4.6).

Vaksinering

Vaksinering med levende vaksiner skal unngås under og etter behandling med Fludara.

Alternativer for ny behandling etter initiell behandling med Fludara

Overgang fra initiell behandling med Fludara til klorambucil for pasienter som ikke har respondert på Fludara bør unngås, da de fleste pasienter som er resistente mot Fludara også viser resistens mot klorambucil.

Overgang til Fludara i.v.

Den rapporterte hyppigheten av kvalme/oppkast var høyere for den orale formuleringen enn for den intravenøse. Dersom dette er et vedvarende klinisk problem, anbefales det å skifte til den intravenøse formuleringen.

Hjelpestoffer

Hver Fludara 10 mg filmdrasjerte tablett inneholder 74,75 mg laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose-absorpsjonssvikt bør ikke ta dette legemidlet.

Fludara 10 mg filmdrasjerte tablett inneholder natrium. Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som 'natriumfritt'.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

I en klinisk undersøkelse der intravenøs Fludara ble brukt sammen med pentostatin (deoksykoformycin) til behandling av refraktær kronisk lymfatisk leukemi (KLL), ble det rapportert om et uakseptabelt høyt antall tilfeller av dødelig pulmonal toksisitet. Bruk av Fludara i kombinasjon med pentostatin er derfor ikke anbefalt.

Dipyridamol og andre adenosinopptakshemmere kan redusere den terapeutiske effekten av Fludara.

Kliniske studier og *in vitro*-forsøk viste at intracellulær makskonsentrasjon og intracellulær eksponering for Ara-CTP (aktiv metabolitt til cytarabin) i leukemiceller økte ved bruk av Fludara i kombinasjon med cytarabin. Plasmakonsentrasjonen av Ara-C og eliminasjonsraten til Ara-CTP var uforandret.

De farmakokinetiske parameterne etter peroral administrasjon ble ikke signifikant påvirket av samtidig matinntak i en klinisk undersøkelse (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon hos menn og kvinner

Fertile kvinner må informeres om risikoen for fosterskade.

På grunn av den gentoksiske risikoen ved fludarabinfosfat, må fertile kvinner benytte sikker prevensjon under behandlingen og i minst 6 måneder etter avsluttet behandling. Mannlige pasienter må benytte sikker prevensjon og frarådes å gjøre en kvinne gravid mens de får Fludara, og i minst 3 måneder etter avsluttet behandling.

Graviditet

Det foreligger begrensede data for bruken av fludarabinfosfat hos gravide kvinner. Fludarabinfosfat er vist å være gentoksiske. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Fludara kan forårsake fosterskader når det brukes av gravide kvinner. Fludara skal derfor ikke brukes under graviditet med mindre den potensielle fordelen for moren oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Fertile kvinner skal rådes til å unngå å bli gravide under behandling med Fludara, og rådes til å informere behandlende lege umiddelbart dersom dette skulle inntreffe (se pkt. 5.3).

Amming

Det er ikke kjent om fludarabinfosfat eller dets metabolitter utskilles i morsmelk.

Prekliniske data viser imidlertid at fludarabinfosfat og/eller metabolitter overføres fra blod til morsmelk.

På grunn av risikoen for alvorlige bivirkninger av Fludara hos spedbarn som dier, er Fludara kontraindisert under amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Fludara påvirker fertiliteten hos både menn og kvinner. Det er derfor anbefalt å søke genetisk rådgivning før behandling med Fludara. Mannlige pasienter bør søke råd angående oppbevaring av sæd før behandling med Fludara.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Fludara kan redusere evnen til å kjøre bil og bruke maskiner siden f.eks. fatigue, svakhet, synsforstyrrelser, forvirring, agitasjon og krampeanfallet er sett.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Erfaringer med bruk av Fludara viser at de vanligste bivirkningene omfatter myelosuppresjon (nøytropeni, trombocytopeni og anemi), infeksjon inkludert lungebetennelse, hoste, feber, fatigue, svakhet, kvalme, oppkast og diaré. Andre vanlige rapporterte bivirkninger omfattet frysninger, ødem, malaise, perifer nevropati, synsforstyrrelser, anoreksi, mukositt, stomatitt og hudutslett. Alvorlige opportunistiske infeksjoner har oppstått hos pasienter som er behandlet med Fludara. Dødsfall som følge av alvorlige bivirkninger er rapportert.

Tabellarisk liste over bivirkninger

Tabellen nedenfor angir bivirkninger i samsvar med MedDRA organklasser (MedDRA SOC). Frekvensene er basert på kliniske forsøksdata uavhengig av årsakssammenheng med Fludara. De sjeldne bivirkningene har hovedsakelig blitt identifisert etter markedsføring.

Organklasse-system	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)
Infeksiøse og	Infeksjoner/			Lymfo-

parasittære sykdommer	opportunistiske infeksjoner (som reaktivering av latent virus, f.eks. progressiv multifokal leuko-encefalopati, herpes zoster virus, Epstein-Barr virus), pneumoni			proliferativ sykdom (EBV-assosiert)
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		Myelodysplastisk syndrom og akutt myeloid leukemi (hovedsakelig assosiert med tidligere, samtidig eller påfølgende behandling med alkylende midler, topoisomerase-hemmere eller stråling)		
Sykdommer i blod- og lymfatiske organer	Nøytropeni, anemi, trombocytopeni	Myelosuppresjon		
Forstyrrelser i immunsystemet			Autoimmun sykdom (inkl. autoimmun hemolytisk anemi, Evans syndrom, trombocytopenisk purpura, ervervet hemofili, pemfigus)	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Anoreksi	Tumorlyse-syndrom (inkl. nyresvikt, metabolsk acidose, hyperkalemi, hypokalsemi, hyperurikemi, hematuri, ureatkrystalluri, hyperfosfatemi)	
Nevrologiske sykdommer		Perifer nevropati	Forvirring	Koma, krampeanfallet, agitasjon
Øyesykdommer		Synsforstyrrelser		Blindhet, optisk nevritt, optisk nevropati
Hjertesykdommer				Hjertesvikt, arytmie
Sykdommer i respirasjons-	Hoste		Pulmonær toksisitet (inkl.	

organer, thorax og mediastinum			pulmonal fibrose, pneumonitt, dyspné)	
Gastrointestinale sykdommer	Oppkast, diaré, kvalme	Stomatitt	Gastrointestinale blødninger, abnormale pankreasenzym	
Sykdommer i lever og galleveier			Abnormale leverenzym	
Hud- og underhuds-sykdommer		Utslett		Hudkreft, toksisk epidermal nekrolyse (Lyell-type), Stevens-Johnsons syndrom
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet	Feber, fatigue, svakhet	Ødem, mukositt, frysninger, malaise		

Den best egnede MedDRA-termen for å beskrive en viss bivirkning er angitt. Synonymer eller beslektede tilstander er ikke angitt, men bør også tas med i betraktning. Termene for bivirkninger er basert på MedDRA versjon 12.0.

Innenfor hver frekvensgruppe presenteres bivirkningene i rekkefølge etter synkende alvorlighetsgrad.

Erfaring etter markedsføring med ukjent frekvens

- Nevrologiske sykdommer
 - Hjerneblødning
 - Leukoencefalopati (se pkt. 4.4)
 - Akutt toksisk leukoencefalopati (se pkt. 4.4)
 - Reversibelt posterior leukoencefalopatisyndrom (RPLS) (se pkt. 4.4)
- Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum
 - Pulmonær blødning
- Sykdommer i nyre og urinveier
 - Hemoragisk cystitt

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Høye doser av Fludara gitt intravenøst har vært forbundet med leukoencefalopati, akutt toksisk leukoencefalopati eller reversibelt posterior leukoencefalopatisyndrom (RPLS). Symptomer kan inkludere hodepine, kvalme og oppkast, krampeanfallet, synsforstyrrelser som synstap, endret sanseopplevelse og fokale nevrologiske utfall. Andre effekter kan inkludere optisk nevritt og papillitt, forvirring, somnolens, agitasjon, paraparese/kvadriparese, muskelspasmer, inkontinens, irreversibel

toksisitet i sentralnervesystemet karakterisert ved forsinket blindhet, koma og død. Høye doser er også forbundet med alvorlig trombocytopeni og nøytropeni på grunn av benmargssuppresjon.

Det er ingen kjent spesifikk motgift mot overdosering av Fludara. Behandlingen består av seponering og støttebehandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske legemidler, purinanaloger, ATC-kode: L01B B05.

Virkningsmekanisme

Fludara inneholder fludarabinfofat, en vannløselig fluorinert nukleotidanalogue til det antivirale midlet vidarabin 9- β -D-arabinofuranosyladenin (ara-A) som er relativt resistent mot deaminering ved adenosindeaminase.

Fludarabinfofat defosforyleres raskt til 2F-ara-A som tas opp av cellene og deretter fosforyleres intracellulært ved deoksytyridinkinase til det aktive trifosfatet 2F-ara-ATP. Det er påvist at denne metabolitten hemmer ribonukleotidreduktase, DNA-polymerase α/δ og ϵ , DNA-primase og DNA-ligase, og hemmer derved DNA-syntesen. Videre oppstår det partiell hemming av RNA-polymerase II og følgelig reduksjon av proteinsyntesen.

Fordi noen av aspektene til virkningsmekanismen til 2F-ara-ATP fortsatt er uklare, antas det at alle effektene på DNA, RNA og proteinsyntesen bidrar til å hemme celleveksten, med hemmingen av DNA-syntesen som dominerende faktor. I tillegg har *in vitro*-studier vist at eksponering av KLL-lymfocytter overfor 2F-ara-A utløser stor DNA-fragmentering og celledød som er karakteristisk for apoptose.

Klinisk effekt og sikkerhet

I en fase III-studie med tidligere ubehandlede pasienter med B-KLL sammenlignet man behandling med Fludara (n = 195) og klorambucil (n = 199) (40 mg/m² hver fjerde uke). Man fikk følgende resultater: total responsfrekvens og komplett behandlingsrespons var statistisk signifikant høyere for Fludara som førstelinjebehandling enn for klorambucil (henholdsvis 61,1 % mot 37,6 % og 14,9 % mot 3,4 %). Det ble observert statistisk signifikant lenger responstid (henholdsvis 19 mot 12,2 måneder) og tid til progresjon (henholdsvis 17 mot 13,2 måneder) hos pasienter i Fludara-gruppen. Median overlevelsestid var 56,1 måneder i Fludara-gruppen og 55,1 måneder i klorambucil-gruppen. Det ble heller ikke vist signifikant forskjell i yteevne mellom de to gruppene. Andelen pasienter med symptom på toksisitet var sammenlignbare i begge gruppene: 89,7 % i Fludara-gruppen og 89,9 % i klorambucil-gruppen. Selv om forskjellen i total forekomst av hematologisk toksisitet ikke var signifikant, opplevde en signifikant større andel av pasientene i Fludara-gruppen toksisitet i forhold til hvite blodlegemer (p=0,0054) og lymfocytter (p=0,0240) sammenlignet med klorambucil-gruppen. Andelen pasienter som opplevde kvalme, oppkast og diaré var signifikant lavere i Fludara-gruppen enn i klorambucil-gruppen (henholdsvis p<0,0001, p<0,0001 og p=0,0489). Det ble rapportert signifikant færre tilfeller av levertoksisitet (p=0,0487) hos pasienter som ble behandlet med Fludara enn med klorambucil. Pasienter som responderte på initial behandling med Fludara, har en sjanse til å respondere på nytt på monoterapi med Fludara.

I en randomisert studie ble Fludara sammenlignet med syklofosfamid, adriamycin og prednison (CAP) hos 208 pasienter med KLL Binet trinn B eller C. Den viste følgende resultater for undergruppen med 103 tidligere behandlede pasienter: den totale responsfrekvensen og den komplette responsfrekvensen var høyere med Fludara sammenlignet med CAP (henholdsvis 45 % mot 26 % og 13 % mot 6 %), responsvarigheten og den totale overlevelsen var den samme med Fludara og CAP. Innenfor fastsatt behandlingsperiode på seks måneder var antallet døde ni (Fludara) mot fire (CAP).

Post-hoc-analyser ved bruk av kun data for opptil seks måneder etter behandlingsstart viste forskjell mellom overlevelseskurvene for Fludara og CAP i favør av CAP i undergruppen av forhåndsbehandlede Binet trinn C-pasienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til fludarabin (2F-ara-A) i plasma og urin

Farmakokinetikken til fludarabin (2F-ara-A) er undersøkt etter intravenøs administrasjon ved rask bolusinjeksjon og korttidsinfusjon samt etter kontinuerlig infusjon og etter oral dosering av fludarabinfosfat (Fludara, 2F-ara-AMP).

Det ble ikke funnet noen klar korrelasjon mellom farmakokinetikken til 2F-ara-A og behandlingseffekten hos kreftpasienter.

Forekomsten av nøytropeni- og hematokrittendringer indikerer imidlertid at cytotoksisiteten til fludarabinfosfat hemmer hematopoiesen på en doseavhengig måte.

Distribusjon og metabolisme

2F-ara-AMP er et vannløselig prodrug av fludarabin (2F-ara-A) som raskt og fullstendig defosforyleres i mennesket til nukleosidfludarabin (2F-ara-A).

En annen metabolitt, 2F-ara-hypoxantin, som utgjør hovedmetabolitten hos hunder, ble kun observert i små mengder hos mennesker.

Etter avsluttet 30 minutters infusjon av 25 mg 2F-ara-AMP per m² i enkeltdose til KLL-pasienter, nådde 2F-ara-A en gjennomsnittlig maksimumskonsentrasjon i plasma på 3,5-3,7 mikroM ved avslutning av infusjonen. Tilsvarende 2F-ara-A-nivåer etter femte dose viste en moderat akkumulering med gjennomsnittlige maksimumsnivåer på 4,4-4,8 mikroM ved avslutning av infusjonen. I løpet av en 5-dagers behandlingskur økte 2F-ara-A-plasmanivåene med en faktor på omtrent to. Akkumulering av 2F-ara-A over flere behandlingssykluser kan utelukkes. Serumkonsentrasjonen av 2F-ara-A falt i tre distribusjonsfaser med en initial halveringstid på omtrent fem minutter, en intermediær halveringstid på én til to timer og en terminal halveringstid på omtrent 20 timer.

I en sammenligning mellom farmakokinetiske studier av 2F-ara-A ble det observert en gjennomsnittlig total plasmaclearance (CL) på 79 ± 40 ml/min/m² ($2,2 \pm 1,2$ ml/min/kg) og et gjennomsnittlig distribusjonsvolum (V_{ss}) på 83 ± 55 l/m² ($2,4 \pm 1,6$ l/kg). Data viste høy interindividuell variasjon. Etter intravenøs og oral administrasjon av fludarabinfosfat økte plasmanivåene av 2F-ara-A og områdene under tidskurvene for plasmanivå lineært med dosen, mens halveringstid, plasmaclearance og distribusjonsvolumene holdt seg konstante uavhengig av dosen, noe som indikerer doselineær kinetikk.

Etter orale fludarabinfosfatdoser ble maksimale 2F-ara-A-plasmanivåer på ca. 20-30 % av tilsvarende intravenøst nivå på slutten av infusjonen nådd én til to timer etter administrasjon. Den gjennomsnittlige systemiske 2F-ara-A-tilgjengeligheten var innenfor et område på 50-65 % etter enkle og gjentatte doser og var tilsvarende etter inntak av oppløsning eller tablettformuleringer med umiddelbar frigivelse. Når 2F-ara-AMP ble tatt oralt samtidig med mat, ble det observert en svak økning (< 10 %) av den systemiske tilgjengeligheten (AUC), en svak reduksjon i maksimale plasmanivåer (C_{max}) av 2F-ara-A samt forsinket C_{max}. Den terminale halveringstiden var upåvirket.

Eliminering

2F-ara-A-elimineringen er hovedsakelig renal. 40 til 60 % av den administrerte intravenøse dosen ble utskilt i urinen. Massebalansestudier hos laboratoriedyr med ³H-2F-ara-AMP viste fullstendig gjenvinning av radiomerkede stoffer i urinen.

Spesielle pasientgrupper

Personer med nedsatt nyrefunksjon viste en redusert totalclearance, noe som antyder behov for dosereduksjon. *In vitro*-undersøkelser med humane plasmaproteiner viste ingen uttalt tendens til 2F-ara-A-proteinbinding.

Cellefarmakokinetikken til fludarabintrifosfat

2F-ara-A transporteres aktivt til leukemiske celler der det refosforyleres til monofosfatet og deretter til di- og trifosfatet. Trifosfatet 2F-ara-ATP er den intracellulære hovedmetabolitten og den eneste metabolitten som er kjent for å ha cytotoxisk aktivitet. Maksimale 2F-ara-ATP-nivåer i leukemiske lymfocytter hos KLL-pasienter ble observert ved median fire timer og viste betydelig variasjon med en median maksjonskonsentrasjon på omtrent 20 mikromol. 2F-ara-ATP-nivåene i leukemiske celler var alltid betydelig høyere enn de maksimale 2F-ara-A-nivåene i plasma, noe som tyder på akkumulering ved målstedene. *In vitro*-forsøk med leukemiske lymfocytter viste et lineært forhold mellom den ekstracellulære 2F-ara-A-eksponeringen (produkt av 2F-ara-A-konsentrasjonen og inkubasjonsvarigheten) og den intracellulære ansamlingen av 2F-ara-ATP. 2F-ara-ATP-eliminering fra målcellene viste mediane halveringstider på 15 og 23 timer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Systemisk toksisitet

I studier av akutt toksisitet forårsaket enkeltdoser av fludarabinfosfat ved dobbel terapeutisk dose alvorlige forgiftningssymptomer eller dødsfall. Som forventet for en cytotoxisk forbindelse, ble benmarg, lymfoide organer, gastrointestinale slimhinner, nyrer og testis påvirket. Alvorlige bivirkninger ble observert hos pasienter ved doser nærmere den anbefalte terapeutiske dosen (faktor 3 til 4) og omfattet alvorlig nevrotoksisitet, i visse tilfeller med dødelig utfall (se pkt. 4.9).

Studier av systemisk toksisitet etter gjentatt administrasjon av fludarabinfosfat viste også de forventede virkningene på raskt voksende vev over en terskeldose. Alvorligheten av morfologiske utslag økte med dosenivåene og doseringsvarigheten, og de observerte endringene ble generelt ansett som reversible. I prinsippet antyder den tilgjengelige erfaringen fra terapeutisk bruk av Fludara en lignende toksikologisk profil hos mennesker, selv om ytterligere bivirkninger, som nevrotoksisitet, ble observert hos pasienter (se pkt. 4.8).

Embryotoksitet

Resultatene fra intravenøse embryotoksitetsstudier hos rotter og kaniner antyder at fludarabinfosfat har et embryoletalt og teratogent potensiale som manifesteres som deformiteter i skjelett, føtalt vekttap og tap av foster. Sett i lys av den lille sikkerhetsmarginen mellom de teratogene dosene hos dyr og den terapeutiske dosen hos mennesker samt i overensstemmelse med andre antimetabolitter som antas å påvirke differensieringsprosessen, er terapeutisk bruk av Fludara forbundet med en relevant risiko for teratogene effekter hos mennesker (se pkt. 4.6).

Gentoksisk potensial, tumorgenisitet

Fludarabinfosfat er vist å forårsake DNA-skade i en søsterkromatid utvekslingstest, å fremkalle kromosomavvik i en *in vitro* cytogen analyse, samt å øke andelen mikronuklei ved *in vivo*-mikronukleustest hos mus, men viste seg å være negativ ved genmutasjonsanalyser og ved dominant dødelighetstest hos hannmus. Mutagent potensiale ble altså påvist i somatiske celler, men kunne ikke påvises i kjønnseller.

Den kjente aktiviteten til fludarabinfosfat på DNA-nivå og resultatene fra mutagenisitsprøven danner grunnlaget for mistanken om tumorigent potensiale. Fordi mistanken om økt risiko for sekundære tumorer på grunn av Fludara-behandlingen kan bekreftes utelukkende ved hjelp av epidemiologiske data, er det ikke utført dyreforsøk som direkte tar opp spørsmålet om tumorigenitet.

Lokal toleranse

Basert på resultatene fra dyreforsøk etter intravenøs administrasjon av fludarabinfosfat forventes ingen betydelig lokal irritasjon på injeksjonsstedet. Selv ved feilplasserte injeksjoner ble ingen relevant lokal

irritasjon observert etter paravenøs, intraarteriell og intramuskulær administrasjon av en vandig løsning som inneholdt 7,5 mg fludarabinfosfat/ml.

Likheten mellom de observerte lesjonene i mage-tarmkanalen etter intravenøs eller intragastrisk dosering i dyreforsøk støtter antakelsen om at fludarabinfosfatindusert enteritt er en systemisk effekt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Laktosemonohydrat
Silika, kolloidal vannfri
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat.

Filmdrasjering:

Hypromellose
Talkum
Titandioksid (E171)
Gult jernoksid (E172)
Rødt jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.
Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke oppbevares i kjøleskap.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning med 5 tabletter. Blisterpakningene består av varmeformet folie av polyamid/aluminium/polypropylen lukket med en folie av aluminium (aluminiumsbliister). Blisterbrettene er pakket i en tablettbeholder av polyetylen med barnesikker skrukork av polypropylen.

Pakningsstørrelser: 15 eller 20 filmdrasjerte tabletter per tablettbeholder.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Håndtering og destruksjon

Helsepersonell som er gravide skal ikke håndtere Fludara.

Følg de lokale retningslinjene for håndtering av cytotoksiske legemidler. Avfall kan destrueres ved forbrenning.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

2001-04591

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. februar 2002
Dato for siste fornyelse: 13. oktober 2010

10. OPPDATERINGSDATO

21.08.2023